

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-143568

(43)公開日 平成8年(1996)6月4日

(51)Int.Cl.\*

C 07 D 471/04

A 61 K 31/505

識別記号

118 Z

ADP

AED

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数8 OL (全24頁)

(21)出願番号

特願平6-287626

(22)出願日

平成6年(1994)11月22日

(71)出願人

000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72)発明者

佐藤 博子

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者

杉崎 美好

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者

宮岡 象三

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

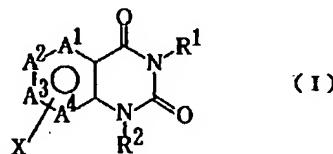
(54)【発明の名称】 ピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

(57)【要約】

に有効である。

【構成】 1- { 4- [ ( 2,4-ジオキソチアゾリジン  
-5-イル) メチル] ベンジル } -2,4-ジオキソ-  
1,2,3,4-テトラヒドロピリド [ 2,3-d ] ピリミ  
ジン-3-酢酸などの一般式 (I) で表されるピリドピ  
リミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物。

【化1】



式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は一者が-N=基、他三者は-CH=基を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す)などを示す。

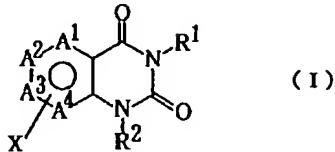
【効果】 血糖降下作用及びAR阻害作用を有し、糖尿病

1

## 【特許請求の範囲】

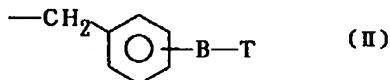
【請求項1】一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体。

## 【化1】



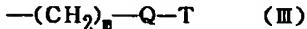
【式(I)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示す。Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は排他的に-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す)、あるいは一般式(II)または(III)で表される基である。】

## 【化2】



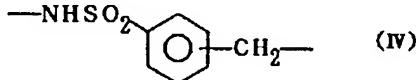
【式(II)中、Bはメチレン基、あるいは式(IV)で表される二価の基、Tは弱酸性水素を有する複素環の基を示す。】

## 【化3】



【式(III)中、mは1乃至8の整数を示し、Qは式(I)V)で表される二価の基、Tは弱酸性水素を有する複素環の基を示す。】

## 【化4】



【式(IV)中、-CH<sub>2</sub>-基と、-NHSO<sub>2</sub>-基の芳香環上の接合位置関係は、1,2-、1,3-、または1,4-である。】

【請求項2】一般式(II)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Bがメチレン基である請求項1に記載のピリドピリミジン誘導体。

【請求項3】一般式(II)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Bが一般式(IV)で表される基である請求項1に記載のピリドピリミジン誘導体。

【請求項4】一般式(III)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Qが一般式(IV)で表される基である請求項1に記載のピリドピリミジン誘導体。

【請求項5】請求項1に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

2

【請求項6】請求項2に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【請求項7】請求項3に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【請求項8】請求項4に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。さらに詳しくは血糖降下作用およびアルドースリダクターゼ阻害作用を併せ持つピリドピリミジン誘導体、及びそれを含有する糖尿病性白内障、網膜症、神経障害、腎障害などの糖尿病における各種合併症の予防および治療に有用な医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及びその問題点】糖尿病治療薬としては、早くからインスリン製剤が知られ、使用されてきた。その後経口血糖降下剤として種々のビグアナイド系化合物やスルホニルウレア系化合物が開発され用いられてきた。しかしながらこれらの化合物には問題がある。即ちインスリン製剤は現在のところ注射剤として使用されており、軽減されているとはいって、その使用時における不便さは患者にとって大きな負担となっている。また、経口血糖降下剤には、乳酸アシドーシスや重篤な低血糖といった副作用がみられ、毒性が低く、有効な糖尿病治療薬の開発が望まれている。血糖降下剤に関する先行技術としては、USP 4572912号、USP 4645617号およびUSP 4687777号等が知られている。

【0003】近年、糖尿病合併症の発症機序として、組織内ソルビトールの蓄積、増加が注目され、グルコースなどのアルドースを還元してソルビトールに変換する酵素であるアルドースリダクターゼの活性を阻害する化合物が白内障、網膜症、神経障害、腎障害の治療に有用であることが文献上示唆されている〔ケイ・エッチ・ギャバイ、エヌ・スパック、エス・ルーラ、メタボリズム(K.H.Gabbay, N.Spack, N.Loo, et al. Metabolism), 28(Suppl.1), 471-476, 1979年、ディ・ドボルーニク、エヌ・シマルドーデキュエスネ、エム・クラミラ、サイエンス(D.Dvornik, N.Simard-Dequesne, M.Krami, et al. Science), 182, 1146-1148, 1973年、ジェイ・エッチ・キノシタ、ディ・ドボルーニク、エム・クラミラ、バイオキミカ、バイオフィジカ、アクタ(J.H.Kinoshita, D.Dvornik, M.Krami, et al. Biochem. Biophys. Acta), 158, 475-475, 1968参照〕。これらのことよりアルドースリダクターゼ(AR)阻害剤の開発が進められている。AR阻害剤に関する先行技術としては、USP 4734419号、E.P特許47109号、WO 9212979号等が知られている。

3

【0004】しかしながら、AR阻害剤はあくまでも糖尿病合併症の対症療法剤であり、糖尿病そのものの治療効果は低いと考えられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】したがって糖尿病、加えては糖尿病合併症の根本的な治療には血糖降下剤が必要であり、さらにはAR阻害作用を併せ持つ血糖降下剤の開発が望まれている。

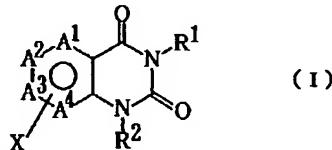
【0006】

【課題を解決するための手段】発明者らは、かかる状況に鑑み鋭意研究を継続した結果、新規なピリドピリミジン誘導体が該要請を満たすものであることを見いだし、本発明を完成するに至った。上述した本発明とは以下の通りである。

【0007】(1)一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0008】

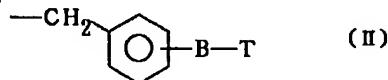
【化5】



【0009】[式(I)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の一者が排他的に、-N=基を示し、他三者は、-CH=基を示す。Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は排他的に、-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す)、あるいは一般式(II)または(III)で表される基である。]

【0010】

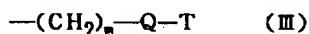
【化6】



【0011】[式(II)中、Bはメチレン基、あるいは式(IV)で表される二価の基、Tは弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]

【0012】

【化7】

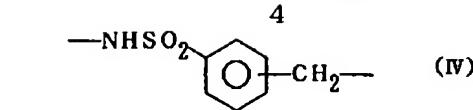


【0013】[式(III)中、mは1乃至8の整数を示し、Qは式(IV)で表される二価の基、Tは弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]

【0014】

【化8】

10



【0015】[式(IV)中、-CH<sub>2</sub>-基と、-NHSO<sub>2</sub>-基の芳香環上の接合位置関係は、1,2-、1,3-、または1,4-である。]

【0016】(2)一般式(II)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Bがメチレン基である上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0017】(3)一般式(II)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Bが一般式(IV)で表される基である上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0018】(4)一般式(III)にいうTが、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Qが一般式(IV)で表される基である上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0019】(5)上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0020】(6)上記(2)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0021】(7)上記(3)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0022】(8)上記(4)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0023】本発明の一般式(I)のピリドピリミジン誘導体においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、低級アルキル基としては、炭素数1乃至8の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ter-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、上記の低級アルキル基と酸素原子が結合したものが挙げられる。また一般式(II)、一般式(III)において複素環

40

50

としては2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基等が挙げられる。

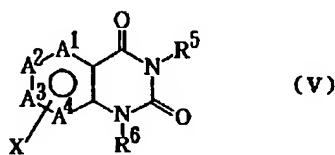
【0024】一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体の好適な塩基としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類との付加塩が挙げられる。

【0025】次に、一般式(I)で表される本発明のピリドピリミジン誘導体の製造法を以下詳細に説明する。  
(製造法1) 一般式(I)においてA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>の任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、Xが水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は排他的に、-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>【式中、R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。】、あるいは一般式(II)【式(II)中、Bはメチレン基、Tは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。】である場合の本発明のピリドピリミジン誘導体の製造法は以下の通りである。

【0026】すなわち、下記に示す一般式(V)で表される化合物と、下記一般式(VI)で表される化合物とを、塩基性条件下反応させると下記一般式(VII)又は(VIII)で表される化合物が得られる。

【0027】

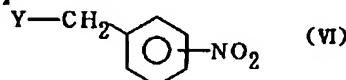
【化9】



【0028】【式(V)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の一者が排他のに-N=基を示し、他三者は-CH=基を示す。Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は排他のに-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>（R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。）、あるいは水素を示す。】

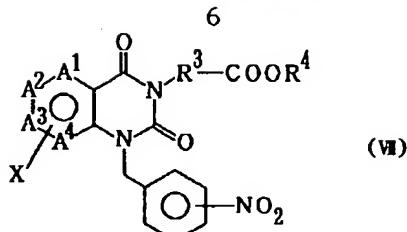
【0029】

【化10】



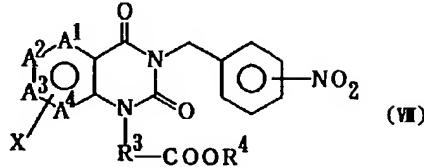
【0030】【式(VI)中、Yは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を示す。】

【化11】



【0031】

【化12】



【0032】【式(VII)及び(VIII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の一者が排他のに-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。】

【0033】この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。

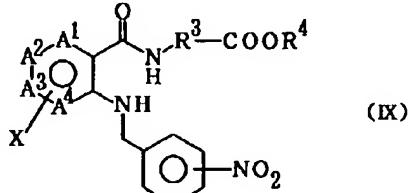
【0034】上記の反応は通常種々の溶媒、例えばジクロロメタン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルスルホキシド等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。特に好ましい溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は通常は冷却下から加温下の範囲で反応が行われる。例えば塩基として水素化ナトリウムを用いた場合、反応温度は0°Cから室温が好ましい。

【0035】また、一般式(VII)及び(VIII)で表される化合物の別の製造法としては、公知の方法【特開昭62-96476号、及びジャーナル オブ メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34巻、1492-1503、1991年参照】に準じて、一般式(IX)又は(X)で表される化合物にカルボニル化剤を作用させることによっても得られる。この際のカルボニル化剤としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ビス(トリクロロメチル)カーボネート等が挙げられ、好ましくは1,1'-カルボニルジイミダゾールが用いられる。上記反応は好ましくは無溶媒で行われ

るが、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、例えばクロロホルム、ジメチルホルムアミド等を用いることもできる。反応温度は通常加温下で行われる。例えば無溶媒で行われる場合、130°Cが好ましい。

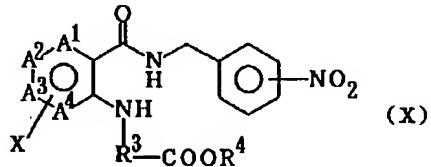
【0036】

【化13】



【0037】

【化14】

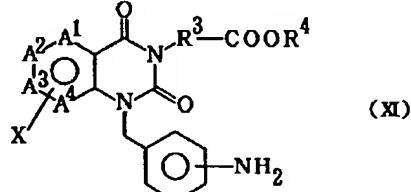


【0038】[式(IX)及び(X)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

【0039】次に一般式(VII)又は(VIII)で表される生成物を還元し、一般式(XI)又は(XII)で表される化合物を得る。

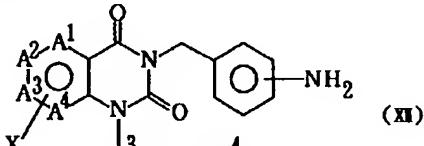
【0040】

【化15】



【0041】

【化16】



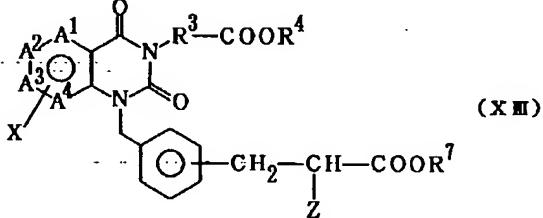
\*【0042】[式(XI)及び(XII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

【0043】還元反応の方法としては、接触還元、亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、塩化スズ(II)による還元等が挙げられるが、好ましくは接触還元もしくは塩化スズ(II)が用いられる。接触還元の触媒としてはパラジウム-炭素、ラネニッケル、酸化白金等が挙げられるが、好ましくはパラジウム-炭素である。水素圧は1気圧乃至50気圧であるが、好ましくは1気圧乃至5気圧である。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸等の有機酸類及びこれらの混合物が挙げられる。反応温度は通常、室温から加温下の範囲で行われる。例えば溶媒としてテトラヒドロフラン-メタノールを用いた場合は、常圧で室温が好ましい。塩化スズ(II)を用いた還元における溶媒は通常、エタノールで反応温度は室温から還流温度の範囲で行われる。

【0044】上記一般式(XI)又は(XII)で表される化合物は、再結晶もしくはカラムクロマトグラフィーで精製の後、メイルバインアリレイション反応を行い一般式(XIII)又は(XIV)で表される化合物を生成する。反応は例えばUSP4461902号及びジャーナルオブメディカルケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、32巻、421-428、1989年等に記載の方法に準じて行われる。すなわちメイルバインアリレイション反応は通常アセトン、水またはメタノール、エタノール等のアルコール類、好ましくはアセトンまたはアセトンと水の混合物を溶媒とし、常法によるジアゾ化後、酸の存在下、アクリル酸エステル類、次いで触媒量の第一銅塩を加えることにより行われる。

【0045】

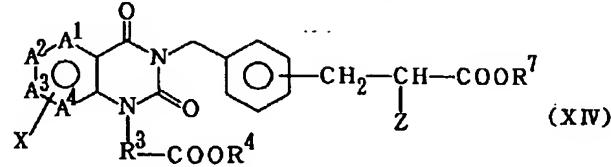
【化17】



40

【0046】

【化18】



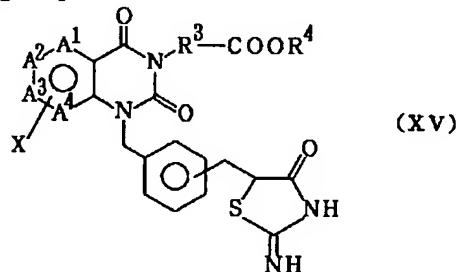
【0047】[式(XIII)及び(XIV)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じであり、R<sup>7</sup>はメチル基あるいはエチル基を示し、Zは塩素、臭素などのハロゲン原子を示

す。】

【0048】次にこれらの化合物を酢酸ナトリウムの存在下、チオ尿素と反応させ、下記式(XV)又は(XVI)で表される化合物を合成し、さらに、これらの化合物を酸加水分解するかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステルの加水分解を行い、目的とする以下に示すような一般式(XVII)又は(XVIII)で表される化合物を得る。

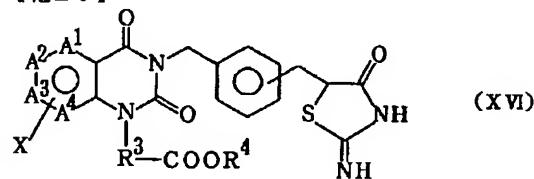
【0049】

【化19】



【0050】

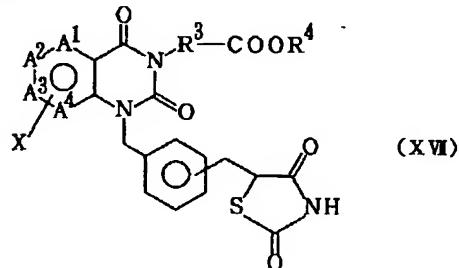
【化20】



【式(XV)及び(XVI)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。】

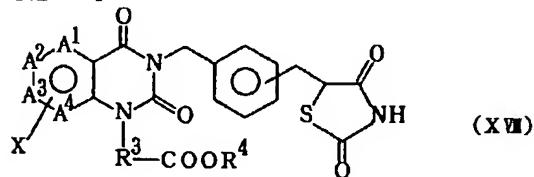
【0051】

【化21】



【0052】

【化22】



【0053】【式(XVII)及び(XVIII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X及びR<sup>3</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じであり、R<sup>4</sup>は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。】

【0054】酸加水分解反応に好適な酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、硫酸、塩酸等の無機酸が挙げられ、最も好ましくは塩酸を用いる。反応溶媒はエタノール、メタノール等のアルコール類、水、スルホラン、及びこれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水とアルコール類の混合溶媒を用いる。この際一般式(XVII)又は(XVIII)

I)においてR<sup>4</sup>が水素原子、あるいは用いたアルコールに応じた低級アルキル基である一般式(XVII)又は(XVIII)で表される化合物が得られる。そこで一般式(XVI)I)又は(XVIII)においてR<sup>4</sup>が水素原子である化合物が必要な場合は、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム好ましくは水酸化ナトリウムを用い、溶媒として水、アセトン、ジオキサン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で加水分解を行う。

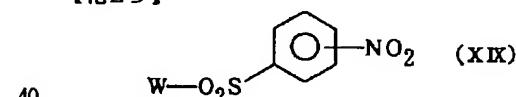
【0055】(製造法2)一般式(I)においてA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>の任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、Xが水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が排他的に、-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>

<sup>4</sup>【式中、R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。】、あるいは一般式(II)【式中、Bは一般式(IV)で表される二価の基、Tは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。】である場合の本発明の化合物の製造法は以下の通りである。

【0056】すなわち、製造法1中の一般式(XI)又は(XII)で表される化合物と一般式(XIX)で表される化合物を、塩基性条件下反応させると一般式(XX)又は(XXI)で表される化合物が得られる。

【0057】

【化23】

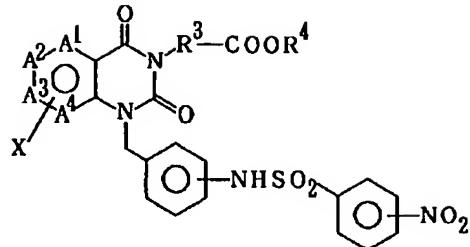


【0058】【式(XIX)中、Wは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示す。】

【0059】

【化24】

11

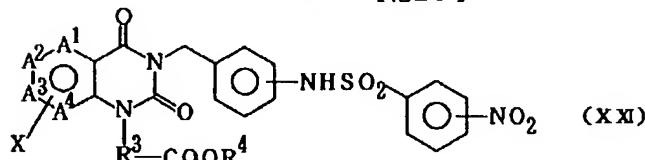


12

(XX)

【0060】

\* \* 【化25】



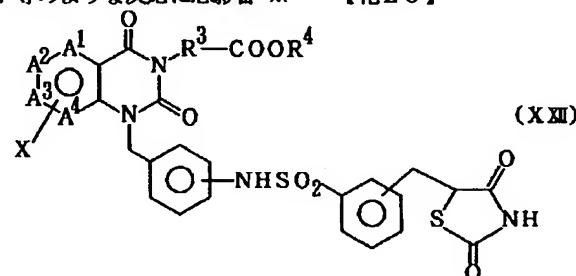
【0061】[式(XX)及び(XXI)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VII I)に示す意味と同じである。]

【0062】この際の塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられる。好ましくはジイソプロピルエチルアミンを用いる。反応溶媒は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響※を及ぼさない慣用の溶媒中で行われ好ましくはジクロロメタンを用いる。反応温度は0℃から還流下で好ましくは0℃から室温で行われる。

【0063】次に、これらのニトロ化合物を製造法1に記した方法に準じて還元し、さらに順次メイルバインアリレイション反応、チオ尿素を用いた環化反応に付す。得られた化合物を酸加水分解するかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステル加水分解に付し、目的とする以下に示すような一般式(XXII)又は(XXIII)で表される化合物を得る。

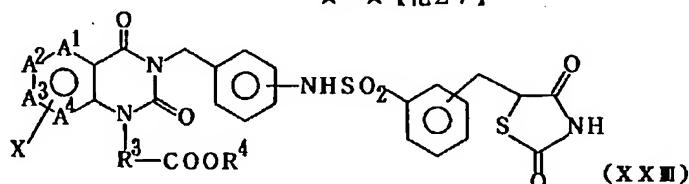
【0064】

【化26】



【0065】

★ ★ 【化27】



【0066】[式(XXII)及び(XXIII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X及びR<sup>3</sup>は一般式(VII)及び(VII I)に示す意味と同じであり、R<sup>4</sup>は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。]

【0067】また一般式(I)においてA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>の任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、Xが水素原子、ハロゲン原子、低級アルキ

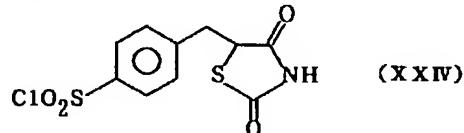
☆アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が排他的に、-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> [式中、R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。]、あるいは一般式(II) [式中、Bは一般式(V)で表される二価の基であり、-CH<sub>2</sub>-基と-NHSO<sub>2</sub>-基の芳香環上の接合位置関係が1,4-であり、T

13

は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。】である場合の化合物については、製造法1中的一般式(XI)又は(XII)で表される化合物に、公知の物質[ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 35巻, 1853-1864, 1992年参照]である化合物(XXIV)を塩基性条件下反応させるかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステルを加水分解することによっても得られる。

【0068】

【化28】



【0069】この際の塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物類が挙げられるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【0070】反応溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。反応温度は0℃から加温下の範囲で、好ましくは0℃から室温である。

【0071】前述した製造法で得られる本発明のビリドピリジン誘導体は、例えば抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等の常法により単離、精製することができる。また、製造法1において出発物質として用いられる一般式(V)で表される化合物は、後述の方法1、方法2あるいは方法3にて合成することができる。

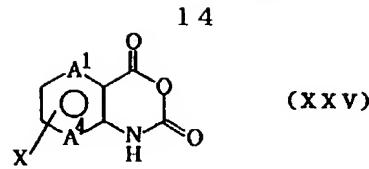
【0072】(方法1)一般式(V)において、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>が排他的に-N=基あるいは-CH=基、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>が-CH=基であり、R<sup>5</sup>が-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。)、R<sup>6</sup>が水素である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

【0073】一般式(XXV)で表される化合物と一般式(XXVI)で表される化合物とを塩基性条件下反応させると一般式(XXVII)で表される化合物が得られる。

【0074】

【化29】

10



【0075】【式(XXV)中、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>は排他的に、-N=基あるいは-CH=基を示し、Xは一般式(V)に示す意味と同じである。】

【0076】

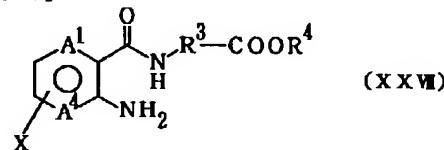
【化30】



【0077】【式(XXVI)中、R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。】

【0078】

【化31】



20

【0079】【式(XXVII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。】

【0080】この際の塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物類が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミンが用いられる。

30

【0081】反応溶媒は、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、好ましくはトルエンもしくはN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は通常は冷却下から還流下の範囲で行われる。

40

【0082】次に一般式(XXVII)で表される化合物に、製造法1に記した方法に準じてカルボニル化剤を作用させることにより一般式(V)で表される化合物が得られる。

【0083】(方法2)一般式(V)において、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>が排他の-N=基あるいは-CH=基、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>が-CH=基であり、R<sup>5</sup>が水素、R<sup>6</sup>が-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。)である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

【0084】一般式(XXV)で表される化合物と一般式(XXVIII)で表される化合物とを塩基性条件下反応させると一般式(XXIX)で表される化合物が得られる。

50

15

【0085】

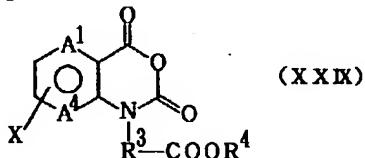
【化32】



【0086】[式(XXVIII)中、Lは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

【0087】

【化33】



【0088】[式(XXIX)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

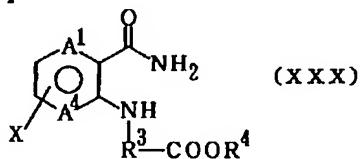
【0089】この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。

【0090】反応溶媒は、ジクロロメタン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物で行われ、特に好ましい溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は冷却下から加温下の範囲で反応が行われ、好ましくは0℃から室温である。

【0091】さらに一般式(XXIX)で表される化合物を方法1に準じて濃アンモニア水で開環させ一般式(XXX)で表される化合物とし、次いでカルボニル化剤を作用させることにより一般式(V)で表される化合物が得られる。

【0092】

【化34】



【0093】[式(XXX)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

16

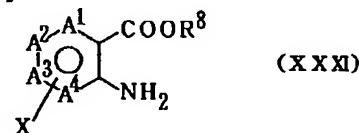
【0094】なお一般式(XXV)で表される化合物は公知の物質であるか、または公知の方法[シンセシス(Synthesis)、972、1982年参照]に準じて製造することができる。

【0095】(方法3)一般式(V)において、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>の任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、R<sup>5</sup>が-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。)、R<sup>6</sup>が水素である場合、一般式(V)で表される化合物はWO9212979号に記載の方法に準じて製造することができる。

【0096】すなわち、一般式(XXXI)で表される化合物を一般式(XXXII)[式(XXXII)中、R<sup>4</sup>は一般式(V)に示す意味と同じである。]で表されるイソシアナート酢酸のエステルと縮合させ、一般式(XXXIII)で表される化合物とした後、濃アンモニア水で処理することにより合成することができる。

【0097】

【化35】



【0098】[式(XXXI)中、R<sup>8</sup>はメチル基あるいはエチル基を示す。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>及びXは一般式(V)に示す意味と同じである。]

【0099】

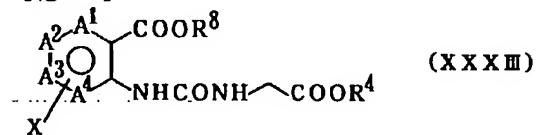
【化36】



【0100】[式(XXXII)中、R<sup>4</sup>は一般式(V)に示す意味と同じである。]

【0101】

【化37】



【0102】[式(XXXIII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>4</sup>及びR<sup>8</sup>は一般式(V)及び一般式(XXXI)に示す意味と同じである。]

【0103】なお、一般式(XXXI)で表される化合物は公知の物質であるか、または公知の方法[ジャーナルオブケミカルソサイアティー(C)(Journal of Chemical Society(C))、1816-1821、1966年参照]に準じて製造することができる。

【0104】本発明のピリドピリミジン誘導体は優れた50 血糖降下作用とAR阻害作用を有しており、糖尿病合併

症の予防ならびに治療において有効である。本発明の化合物を糖尿病合併症の予防ならびに治療を目的としてヒトに投与する場合はこれを内用、外用または局所投与に適した有機または無機の補助成分と共に固形製剤、半固形製剤または液状製剤として、経口的あるいは非経口的に投与可能である。その投与形態としては、経口製剤として錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、非経口製剤として座剤、注射剤、点滴剤、外用剤などとすることができる。

【0105】投与量は症状の程度、患者の年令、疾病の進度などによって著しく異なるが、通常一日あたり0.01mg/kg乃至200mg/kg、好ましくは0.05mg/kg乃至50mg/kg、より好ましくは0.1乃至10mg/kgの割合で、一日一乃至数回に分けて投与することができる。

【0106】製剤化にあたっては通常の製剤担体を用い、当該技術分野における常法によってこれをなすことができる。即ち、経口的固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤および必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、矯臭剤などを加えた後、常法に従い錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、被覆製剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルスターク、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ベクチンなどが用いられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。着色剤としては医薬品への添加が許可されているものが用いられる。香味剤、矯臭剤としては、例えばココア末、ハッカ油、ハッカ脑、龍脑、芳香酸、桂皮末などが用いられる。これらの錠剤、顆粒剤に、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じて適宜コーティングを施すことはなんら差しつかえない。注射剤を調整する場合には必要に応じて主薬にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し常法により、皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

#### 【0107】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中に述べる化合物の物性値は、プロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)は日立R-1200(60MHz), Varian Unity 400(400MHz)を、赤外分光スペクトル(IR)はJeol IR-810を、融点(m.p.)はYazawa BY-10を用いて測定した。

#### 【0108】(実施例1)

1- {4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (XXXIV) 及び 1- {4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXV) の合成法

10 A. 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d] -3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d] -3,1-オキサジンの合成法  
2,3-ピリジンジカルボン酸無水物 (31.6g, 0.21mol) のクロロホルム懸濁液 (140ml, エタノールフリー) にトリメチルシリルアジド (29.5ml, 0.22mol) を加え、反応が開始するまで注意深く加熱した。最初の急激な窒素の発生がおさまった後、さらに1時間加熱還流を行った。氷冷下にて反応液にエタノール (12.4ml, 0.21mol) を加え、さらに15分間攪拌した後析出した沈殿をろ取、乾燥した。この沈殿物をアセトニトリル (180ml) 中にて1時間加熱還流した後析出した沈殿をろ取し、目的とする1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d] -3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d] -3,1-オキサジン (乳白色粉末, 28.4g, 82%) を混合物として得た。尚、1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d] -3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d] -3,1-オキサジンの生成比は、400MHz NMR より 4:1 であった。

【0109】B. N-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステル 及び N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステルの合成法  
1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d] -3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d] -3,1-オキサジンの混合物 (12.0g, 73.1mmol)、グリシン エチルエステル・塩酸塩 (10.2g, 73.1mmol)、トリエチルアミン (22.4ml, 160.9mmol) のトルエン懸濁液 (200ml) を6時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出画分より目的とする N-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステル (淡黄色油状, 2.4g, 15%) を、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:2) 溶出画分より目的とする N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステル (淡黄色固体, 7.6g, 48%) を得

た。

【0110】C. 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸  
エチルエステルの合成法

N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステル(6.9 g, 30.9 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(10.0 g, 61.8 mmol)を130°Cにて融解させ、さらに30分間攪拌した。反応液を冷却し生じた固体をエタノールを加えて洗浄、ろ取し、目的とする2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(白色粉末, 7.4 g, 96%)を得た。

【0111】D. 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(鉛油中60%, 0.41 g, 10.3 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(30 ml)中に2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(2.6 g, 10.3 mmol)を氷冷下少量づつ加え、室温にて30分間攪拌した後、4-ニトロベンジルブロミド(2.5 g, 11.3 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(15 ml)を氷冷下滴下し、さらに室温にて一夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(7:1)溶出画分より目的とする1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(淡黄色アモルファス, 4.4 g, 76%)を得た。

【0112】E. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(7.2 g, 18.7 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.72 g)をテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1, 6.0 ml)に懸濁させ、水素気流下、室温にて一夜攪拌した。反応液をろ過した後溶媒を減圧留去し、目的とする1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(淡黄色アモルファス, 6.5 g, 98%)を得た。

【0113】F. 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(3.9 g, 11.1 mmol)のアセトン溶液(15 ml)に蒸留水(3 ml)、47%臭化水素(3.9 ml, 33.4 mmol)を加えた後、5°C以下にて亜硝酸ナトリウム(0.84 g, 12.2 mmol)の水溶液(1.5 ml)を滴下し、30分間攪拌した。さらにアクリル酸エチル(7.2 ml, 66.7 mmol)を加え、反応液を40°Cとした後、酸化銅(I)(0.16 g, 1.1 mmol)を少量づつ加えた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(7:1)溶出画分より目的とする1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(淡黄色アモルファス, 4.4 g, 76%)を得た。

【0114】G. 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(4.3 g, 8.4 mmol)、チオ尿素(0.70 g, 9.2 mmol)、酢酸ナトリウム(0.76 g, 9.2 mmol)のエタノール溶液(50 ml)を一夜加熱還流した。反応液を氷水で冷却後析出した沈殿をろ取し、目的とする1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(白色粉末, 3.9 g, 定量的)を得た。

【0115】H. 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル 及び1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸の合成法  
1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステル(2.7 g, 5.8 mmol)、2N塩酸(29 ml)のエタノール溶液(40 ml)を8時間加熱還流した後、水を加え酢酸エチルで抽出し

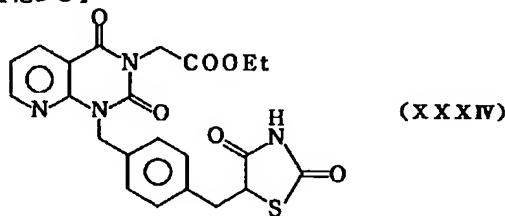
21

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノールークロロホルム溶出画分より目的とする1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステル(XXXIV)(乳白色アモルファス、1.4g、52%)を、1%メタノールークロロホルム溶出画分より目的とする1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸(XXXV)(白色固体、0.9g、36%)を得た。

【0116】さらに1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステル(XXXIV)(1.4g、2.9mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液(7.2ml)のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1、20ml)を室温で2時間半攪拌した。反応液に1N塩酸を加えpH5とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノールークロロホルム溶出画分より目的とする1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸(XXXV)(白色固体、1.0g、76%)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXIV)及び(XXXV)を支持する。

【0117】

【化38】



【0118】400MHzNMR(CDC13, TMS) ;  $\delta$  (ppm) 1.29 (3H, t,  $J$ =7.1Hz), 3.09 (1H, dd,  $J$ =9.8, 14.1Hz), 3.49 (1H, dd,  $J$ =3.8, 14.1Hz), 4.24 (2H, q,  $J$ =7.1Hz), 4.48 (1H, dd,  $J$ =3.8, 9.8Hz), 4.83 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.16 (2H, d,  $J$ =8.2Hz), 7.24 (1H, dd,  $J$ =4.8, 7.7Hz), 7.44 (2H, d,  $J$ =8.2Hz), 8.48 (1H, dd,  $J$ =

50

22

=1.8, 7.7Hz), 8.69 (1H, dd,  $J$ =1.

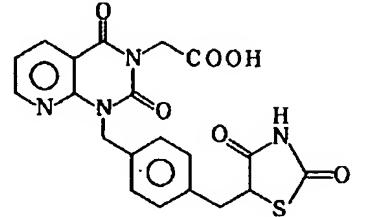
8, 4.8Hz)

IR (CHCl3) ;  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1760, 171

0, 1670

【0119】

【化39】



10

20

30

40

【0120】400MHzNMR(CDC13, DMSO-d6, TMS) ;  $\delta$  (ppm) 3.04 (1H, dd,  $J$ =

9.9, 14.1Hz), 3.48 (1H, dd,  $J$ =3.8, 14.1Hz), 4.42 (1H, dd,  $J$ =3.8, 9.9Hz), 4.80 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.16 (2H, d,  $J$ =8.1Hz), 7.24 (1H, dd,  $J$ =4.8, 7.7Hz), 7.42 (2H, d,  $J$ =8.1Hz), 8.47 (1H, dd,  $J$ =2.0, 7.7Hz), 8.80 (1H, dd,  $J$ =2.0, 4.8Hz), 11.06 (1H, brs)

IR (KBr) ;  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1670

【0121】(実施例2)

1-[3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステル(XXXVI)及び1-[3-

[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステル(XXXVII)の合成法

A. 1-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

実施例1・Dと同様の方法により、実施例1・Cで得た

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]

ビリミジン-3-酢酸エチルエステルと3-ニトロベンジルプロミドを反応させ、目的とする

1-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステルを得た。

【0122】B. 1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]

ビリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

実施例1・Eと同様の方法により、1-(3-ニトロベ

ンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒド

ロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエ

ステルを10%パラジウム-炭素を用いて還元し、目的とする1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0123】C. 1-[3-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Fと同様の方法により、1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酸エチルエ

ステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする 1-[3-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0124】D. 1- {3- [(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2, 4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-酸 酸 エチルエフタリの合成

「 $\beta$ -d」ヒミシン- $\beta$ -酔臥 エカルヌスカルの合成法

実施例1・Gと同様の方法により、1-[3-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする1-[3-[2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル]メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

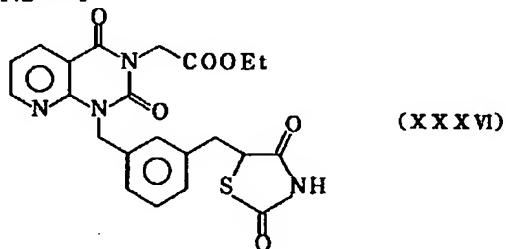
【0125】E. 1- {3- [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル 及び1-{3- [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸の合成法

実施例1・Hと同様の方法により、1- {3- [(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを2N塩酸を用いて加水分解し、目的とする1- {3- [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (XXXVI) 及び1- {3- [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (X-

XXVII)を得た。また、1-(3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXVII)を2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする1-(3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXVII)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXVI)及び(XXXVII)を支持する。

〔0126〕

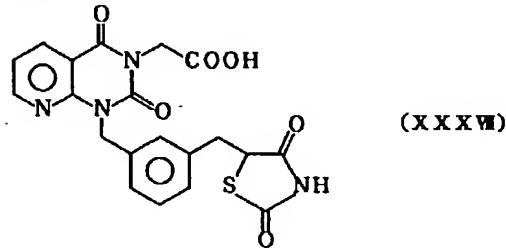
【化40】



【0127】60MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) ;  $\delta$  (ppm) 1.29 (3H, t, J=7Hz), 3.00~3.60 (2H, m), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 4.51 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.85 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.05~8.85 (7H, ArH)

[0128]

【化4 1】



【0129】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) ;  $\delta$  (ppm) 3.05 (1H, dd, J = 9.9, 14.1Hz), 3.48 (1H, dd, J = 3.8, 14.1Hz), 4.43 (1H, dd, J = 3.8, 9.9Hz), 4.81 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.24 (1H, dd, J = 4.8, 7.9Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, d, <sup>2</sup>J = 7.7Hz), 8.47 (1H, dd, J = 1.8, 7.9Hz), 8.69 (1H, dd, J = 1.8, 4.8Hz) IR (KBr) ;  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1650  
【0130】(塞翁失马)

25

1- { 4- [ ( 2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXVIII) の合成法

A. 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Cと同様の方法により、実施例1・Bで得たN-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステルと1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0131】B. 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
 実施例1・Dと同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと4-ニトロベンジルプロミドを反応させ、目的とする1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0132】C. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (1.7 g, 4.4 mmol)  
 1)、塩化スズ(II)・2水和物 (4.0 g, 17.5 mmol)  
 1)のエタノール溶液 (17 ml) を1時間半加熱還流した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH9とした後、クロロホルムで2回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的とする1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸エチルエステル (黄色固体, 1.4 g, 88%)を得た。

【0133】D. 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Fと同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステルをメイルバイン反応に付し、目的とする1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステルを得た。

26

【0134】E. 1- {4-[ (2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2, 4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3, 2-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

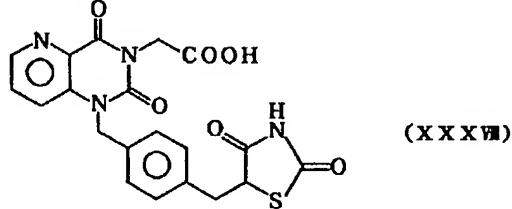
実施例1・Gと同様の方法により、1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする1-[4-[2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル]メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0135】F. 1-4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸の合成法

1- { 4- [ (2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (0.91g, 2.0mmol) を 2N 塩酸 (20ml) 中にて 2 時間半加熱還流を行なった後、水と酢酸エチルを加え析出した沈殿をろ取した。残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶を行ない、目的とする 1- { 4- [ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXVIII) (白色結晶, 0.62g, 72%, m.p. 207~209°C) を得た。この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXVIII) を支持する。

〔0136〕

### 【化42】



[0137] 400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) ;  $\delta$  (ppm) 3.10 (1H, dd, J = 9.5, 14.1Hz), 3.46 (1H, dd, J = 3.8, 14.1Hz), 4.44 (1H, dd, J = 3.8, 9.5Hz), 4.89 (1H, d, J = 16.2Hz), 4.93 (1H, d, J = 16.2Hz), 5.36 (2H, s), 7.22 (4H, s), 7.51 (2H, d, J = 2.7Hz), 8.61 (1H, t, J = 2.7Hz)

50 IR (KBr) ;  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1

660

### 【0138】(塞施例4)

1- {4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXIX) の合成法

### A. 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

3-アミノイソニコチニ酸 メチルエステル (2.8 g, 18.5 mmol) とイソシアノ酢酸 エチルエステル (2.6 ml, 23.2 mmol) との混合物を 50℃にて均質になるまで加熱し、さらに 15 分間加熱した。反応液を冷却した後無水エタノール (35 ml) 及び濃アンモニア水 (11 ml) を加え、50℃にて 6 時間搅拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え pH 1 とした後析出した沈殿をろ取り、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (淡黄色粉末、4.1 g, 89%) を得た。

【0139】B. 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
 実施例1 Dと同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと4-ニトロベンジルプロミドを反応させ、目的とする1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0140】C. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法  
 実施例3・Cと同様の方法により、1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを塩化スズ (II)・2水和物を用いて還元し、目的とする1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0141】D. 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Fと同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ビリミジン-3-酢酸エチルエステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒ

ドロビリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0142】E. 1- {4- [ (2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Gと同様の方法により、1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-

10 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド  
[3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル  
とチオ尿素を反応させ、目的とする  $1-(4-[(2-$   
イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]  
ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒ  
ドロビリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチ  
ルエステルを得た。

【0143】F. 1- {4- [ (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-

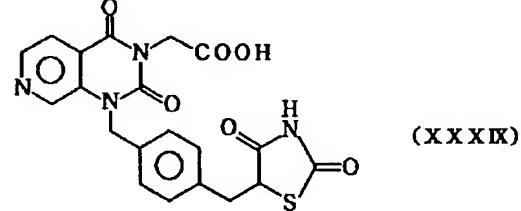
## 20 d] ピリミジン-3-酢酸の合成法

実施例3・Fと同様の方法により、1- {4- [(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを2N塩酸で処理し、目的とする1- {4- [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 (X XXIX) (■p. 161~164°C) を得た。この物のNMR

30 R及びIRデータは下記式の構造 (XXXIX) を支持する。

[0144]

【化43】



40

【0145】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) ; δ (ppm) 3.07 (1H, dd, J = 9.9, 14.1Hz), 3.49 (1H, dd, J = 3.8, 14.1Hz), 4.43 (1H, dd, J = 3.8, 9.9Hz), 4.86 (2H, s), 5.39 (1H, d, J = 16.5Hz), 5.44 (1H, d, J = 16.5Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.00 (1H, d, J = 4.7Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.7Hz), 8.65 (1H, s), 11.55 (1H, brs)

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1680

## 【0146】(実施例5)

1-[4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル (XXXX) 及び1-[4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 (XXXI) の合成法

A. N-(3-アミノピコリノイル)- $\beta$ -アラニン エチルエステル 及びN-(2-アミノニコチノイル)- $\beta$ -アラニン エチルエステルの合成法

実施例1・Bと同様の方法により、実施例1・Aで得た1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド [2,3-d]-3,1-オキサジン及び1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド [3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物と $\beta$ -アラニン エチルエステル・塩酸塩を反応させ、目的とするN-(3-アミノピコリノイル)- $\beta$ -アラニン エチルエステル及びN-(2-アミノニコチノイル)- $\beta$ -アラニン エチルエステルを得た。

【0147】B. 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Cと同様の方法により、N-(2-アミノニコチノイル)- $\beta$ -アラニン エチルエステルと1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0148】C. 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Dと同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルと4-ニトロベンジルブロミドを反応させ、目的とする1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0149】D. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Eと同様の方法により、1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを10%パラジウム-炭素を用いて還

元し、目的とする1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0150】E. 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル) ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Fと同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸

エチルエステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル) ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0151】F. 1-[4-(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例1・Gと同様の方法により、1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル) ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする1-[4-(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0152】G. 1-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル及び1-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸の合成法

実施例1・Hと同様の方法により、1-[4-(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを2N塩酸を用いて加水分解し、目的とする1-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル (XXXX) 及び

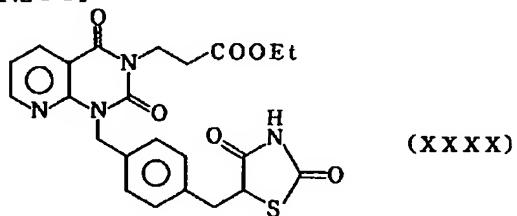
1-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-3-プロピオン酸

31

-プロピオン酸(XXXX)を得た。また、1-(4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸エチルエステル(XXXX)を2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする1-(4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸(XXXX)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXX)及び(XXXXI)を支持する。

【0153】

【化44】

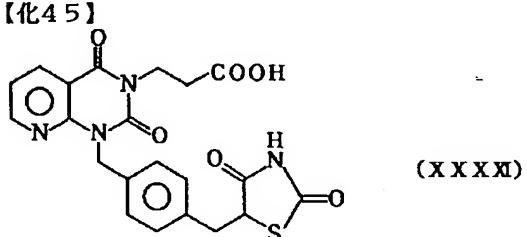


【0154】 $60\text{MHz}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ , TMS) ;  $\delta$ (ppm) 1.22(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.72(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.00~3.75(2H, m), 4.14(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.42(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.50(1H, dd,  $J=5, 10\text{Hz}$ ), 5.56(2H, s), 7.11~8.77(7H, ArH)

IR( $\text{CHCl}_3$ ) ;  $\nu$ (cm $^{-1}$ ) 1760, 1710, 1670

【0155】

【化45】



【0156】 $400\text{MHz}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS) ;  $\delta$ (ppm) 2.70(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.05(1H, dd,  $J=9.9, 14.1\text{Hz}$ ), 3.48(1H, dd,  $J=3.8, 14.1\text{Hz}$ ), 4.38(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.43(1H, dd,  $J=3.8, 9.9\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 7.16(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dd,  $J=4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.45(1H, dd,  $J=1.8, 7.7\text{Hz}$ ), 8.67(1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ )

IR( $\text{KBr}$ ) ;  $\nu$ (cm $^{-1}$ ) 1750, 1700, 1650

32

【0157】(実施例6)

3-(4-[(4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド]ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(XXXXII)の合成法

A. 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステルの合成法

10 n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(鉱油中60%, 0.75g, 18.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(30ml)中に実施例1・Aで得た1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物(2.8g, 16.9mmol)を氷冷下少量づつ加え、室温にて30分間搅拌した後、プロモ酢酸エチルエステル(2.1ml, 18.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を氷冷下にて滴下し、さらに1時間半搅拌した。反応液を氷水に注ぎ析出した沈殿をろ取り、残渣を酢酸エチルに溶解させ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的とする1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステル(桃色固体, 1.6g, 37%)を得た。

【0158】B. 2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドの合成法  
1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステル(1.3g, 5.4mmol)、4-ニトロベンジルアミン・塩酸塩(1.0g, 5.4mmol)、トリエチルアミン(1.6ml, 11.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(20ml)を60°Cにて2時間搅拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い、目的とする2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミド(淡黄色結晶, 1.7g, 86%)を得た。

【0159】C. 3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法  
2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミド(1.7g, 4.6mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(3.8g, 23.2mmol)を130°Cにて融解させ、さらに1時間半搅拌した。反応液を冷却し生じた固体をエタノールを加えて洗浄、ろ取り、目的とする3-(4-ニト

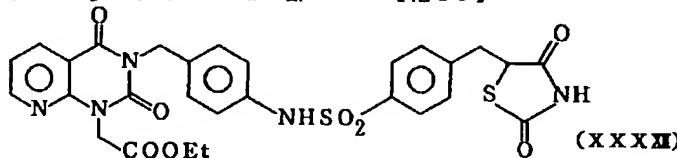
40

50

ロベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル (乳白色固体, 1.1 g, 61%)を得た。

【0160】D. 3-(4-アミノベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステルの合成法  
3-(4-ニトロベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル (1.1 g, 2.8 mmol)  
1)、10%パラジウム-炭素 (0.11 g) をテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液 (1:1, 20 ml) に懸濁させ、水素気流下、室温にて一夜攪拌した。反応液をろ過した後溶媒を減圧留去し、目的とする3-(4-アミノベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル (乳白色固体, 0.8 g, 83%)を得た。

【0161】E. 3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド} ベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 \*



【0163】60MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.95~3.55 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 4.55 (1H, t, J=6Hz), 4.90 (1H, d, J=14Hz), 5.14 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=14Hz), 6.80~8.70 (11H, ArH)

【0164】(実施例7)

3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド} ベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 (XXXXIII) の合成法

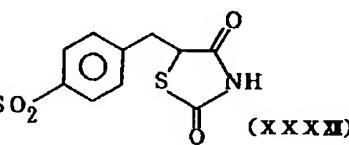
実施例6・Eで得た3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド} ベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-\*

\*酸 エチルエステルの合成法

3-(4-アミノベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル (0.83 g, 2.3 mmol)  
1) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に氷冷下にて4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホニルクロライド (0.72 g, 2.3 mmol) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン (0.49 ml, 2.8 mmol) を滴下し、室温にて一夜攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド} ベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル (XXXXII) (淡黄色アモルファス, 0.65 g, 45%)を得た。この物のNMRは下記式の構造 (XXII) を支持する。

【0162】

【化46】

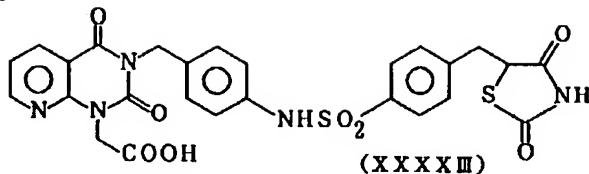


※酢酸 エチルエステル (0.61 g, 0.98 mmol)、230 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液 (1:1, 6 ml) を室温で3時間半攪拌した。反応液に1N塩酸を加えpH5とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド} ベンジル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 (XXXXIII) (白色アモルファス, 0.52 g, 89%)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造 (XXXXII) を支持する。

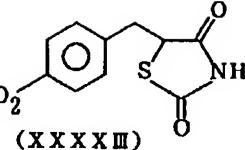
【0165】

【化47】

35



36



【0166】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : δ (ppm) 3.22 (1H, dd, J = 8.2, 14.1Hz), 3.37 (1H, dd, J = 4.0, 14.1Hz), 4.47 (1H, dd, J = 4.0, 8.2Hz), 5.06 (1H, d, J = 14.1Hz), 5.08 (2H, s), 5.22 (1H, d, J = 14.1Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dd, J = 4.8, 7.7Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.44 (1H, dd, J = 1.9, 7.7Hz), 8.61 (1H, dd, J = 1.9, 4.8Hz), 9.02 (1H, s)

IR (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1660, 1160

【0167】(実施例8)

3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル (XXXXIV) の合成法

A. 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例6・Aと同様の方法により、実施例1・Aで得た1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d]-3,1-オキサジン及び1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物とプロモ酢酸 ter-ブチルエステルを反応させ、目的とする1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

【0168】B. 2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミドの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル (8.0g, 28.8mol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50ml) に濃アンモニア水 (13.7ml) を氷冷下にて滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えpH8とした後析出した沈殿をろ取り、目的とする2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミド (桃色粉末, 6.1g, 8.4%)を得た。

【0169】C. 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸

\* ter-ブチルエステルの合成法

実施例1・Cと同様の方法により、2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミド (6.0g, 24.0mmol) と1,1'-カルボニルジイミダゾール (7.8g, 48.0mmol) を反応させ、目的とする2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

【0170】D. 3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例1・Dと同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルと4-ニトロベンジルプロミドを反応させ、目的とする3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

【0171】E. 3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

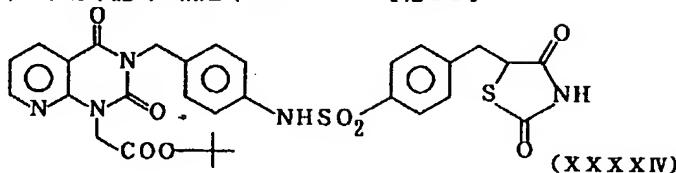
実施例1・Eと同様の方法により、3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを10%パラジウム-炭素を用いて還元し、目的とする3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

【0172】F. 3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例6・Eと同様の方法により、3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルと4-{(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル}ベンゼンスルホニルクロライドを反応させ、目的とする3-(4-{4-[ (2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホニル}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,

\*50 ルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,

3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル(XXXXIV)を得た。  
この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXXI)\*を支持する。



【0174】400MHzNMR(CDC13, TMS) ; δ(ppm) 1.49(9H, s), 3.09(1H, d d, J=4.7, 14.2Hz), 3.51(1H, dd, J=4.7, 14.2Hz), 4.57(1H, dd, J=4.7, 4.7Hz), 4.91(1H, d, J=14.2Hz), 5.01(1H, d, J=16.8Hz), 5.08(1H, d, J=16.8Hz), 5.43(1H, d, J=14.2Hz), 6.42(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 8.51(1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 8.63(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

IR(CHCl3) ; ν(cm-1) 1740, 1710, 1660, 1160

【0175】(実施例9)

3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(XXXXV)の合成法

A. 2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドの合成法

実施例6・Bと同様の方法により、実施例6・Aで得られた1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステルと3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩を反応させ、目的とする2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドを得た。

【0176】B. 3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法※

【0173】  
【化48】

10※実施例6・Cと同様の方法により、2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドと1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルを得た。

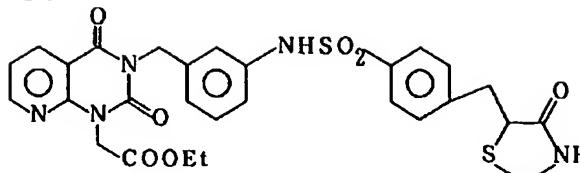
【0177】C. 3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特の合成法  
実施例6・Dと同様の方法により、3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特(1.1g, 2.8mmol)を還元し、目的とする3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特を得た。

【0178】D. 3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特の合成法

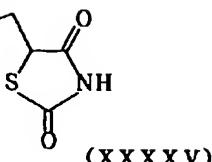
実施例6・Eと同様の方法により、3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特と4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホニルクロライトを反応させ、目的とする3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエ斯特(XXXXV)を得た。この物のNMRデータは下記式の構造(XXXXV)を支持する。

【0179】  
【化49】

39



40



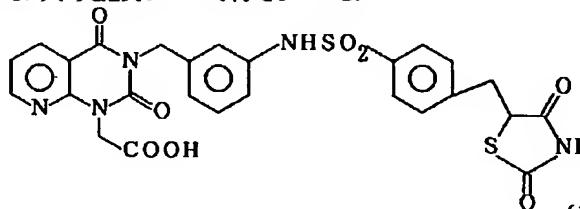
(XXXXV)

【0180】60MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) : δ (ppm) 1.26 (3H, t, J=7Hz), 3.30 (2H, d, J=6Hz), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 4.54 (1H, t, J=6Hz), 5.09 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.90~8.70 (11H, ArH)

【0181】(実施例10)

3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXVI)の合成法

実施例7と同様の方法により、実施例9・Dで得た3-\*20



(XXXXVI)

【0183】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : δ (ppm) 3.19 (1H, dd, J=8.4, 14.1Hz), 3.38 (1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 4.46 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 5.12 (2H, d, J=16.6Hz), 5.13 (2H, d, J=16.6Hz), 7.00 (1H, s), 7.10~7.18 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 8.20 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.62 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

IR (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1670, 1160

【0184】(実施例11)

1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド※

\* (3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステルを加水分解し、目的とする3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXVI)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXXVI)を支持する。

【0182】

【化50】

※ル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

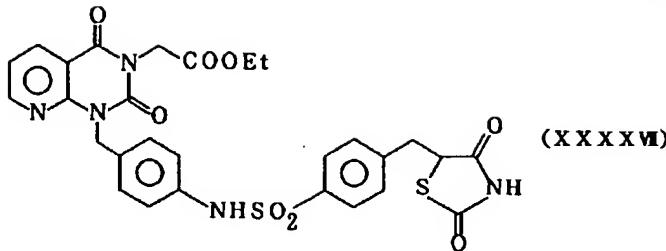
テル(XXXXVII)の合成法

実施例6・Eの方法により、実施例1・Eで得た1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと4-{(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル}ベンゼンスルホニルクロライドを反応させ、目的とする1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXXVI)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXXVII)を支持する。

【0185】

【化51】

41

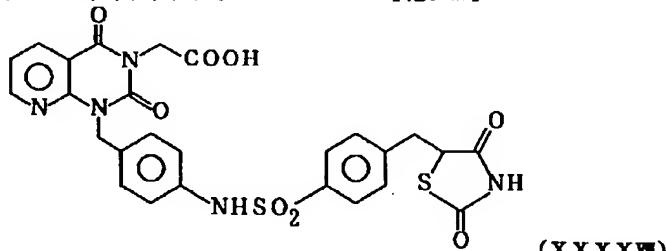


【0186】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 3.16 (1H, dd, J=4.2, 13.9Hz), 3.46 (1H, dd, J=5.5, 13.9Hz), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.56 (1H, dd, J=4.2, 5.5Hz), 4.85 (2H, s), 5.23 (1H, d, J=14.7Hz), 5.75 (1H, d, J=14.7Hz), 6.48 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 8.51 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

IR (CHCl<sub>3</sub>) ; ν (cm<sup>-1</sup>) 1760, 1710, 1670, 1160

【0187】(実施例12)

1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXXVIII)



【0189】400MHzNMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) ; δ (ppm) 3.18 (1H, dd, J=8.8, 14.1Hz), 3.42 (1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 4.46 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 4.78 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=14.5Hz), 5.51 (1H, d, J=14.5Hz), 7.04 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 8.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.65 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

IR (KBr) ; ν (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1670, 1160

【0190】(実施例13)

1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

\* 5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXXVIII) の合成法

実施例7と同様の方法により、実施例11で得た1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

テルを2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒ

ドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXXVIII)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式

の構造 (XXXXVIII) を支持する。

【0188】

【化52】

\* 5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

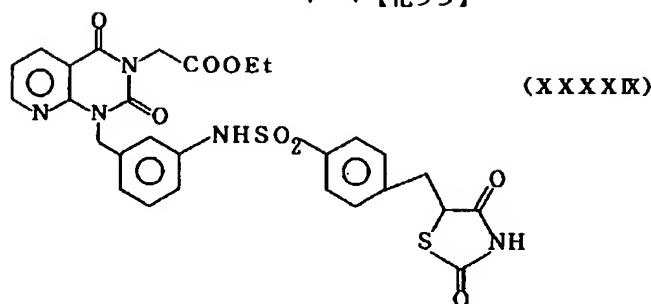
テル (XXXXIX) の合成法

実施例6・Eと同様の方法により、実施例2・Bで得た1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

テル (XXXXIX) の合成法

実施例6・Eと同様の方法により、実施例2・Bで得た1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエス

【0191】



【0192】 $60\text{MHz}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) ;  $\delta$  (ppm) 1.27 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.30 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.53 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.82 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.95~8.75 (11H, ArH), 9.00 (1H, brs) IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ;  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 1760, 1710, 1670, 1160

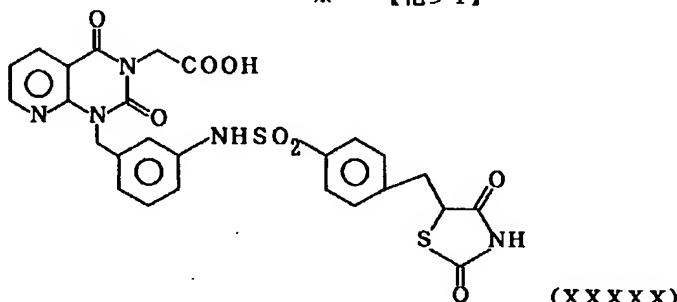
【0193】(実施例14)

1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXX) の合成法

※実施例7と同様の方法により、実施例13で得た1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXX)を得た。この物のNMR及びIRデータは下記式の構造 (XXXX) を支持する。

【0194】

※ 【化54】



【0195】 $400\text{MHz}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS) ;  $\delta$  (ppm) 3.13 (1H, dd,  $J=9.3, 14.1\text{Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=3.8, 14.1\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, dd,  $J=3.8, 9.3\text{Hz}$ ), 4.79 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.01~7.16 (4H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=4.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, dd,  $J=2.0, 7.9\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, s), 11.33 (1H, brs) IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ;  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 1750, 1700, 1660, 1160

【0196】(試験例) 次に、本発明のピリドピリミジン誘導体の有効性を示す薬理試験の結果について説明する。また、本試験例に例示しない本発明のピリドピリミ★50

★ジン誘導体についても同様の効果が認められた。

【0197】(1) 血糖降下作用

実験には、13~20週齢のKK/Ta Jc1雄性マウスを1群4~5匹として用いた。試験開始3日前に眼窩静脈よりヘパリン採血 (30  $\mu\text{l}$ ) し、グルコース

40 オキシダーゼ法にて血糖値を求めた。血糖値が350~400mg/dl以上の個体を選び、各群の平均血糖値が等しくなるように群分けした。各マウスは個別ケージに入れ、本発明のピリドピリミジン誘導体を100mg/kgの用量で1日2回経口投与した。4日目投与3時間後に採血を行い、溶媒対照群の血糖値を100として、これに対する血糖降下率(下記数1に示す)を求めた。結果を表1に示す。

【0198】

【数1】

$$\text{血糖降下率} (\%) = \frac{\text{非処置糖尿病群の検体または対照薬剤の血糖値 (平均値)} - \text{投与群の血糖値 (平均値)}}{\text{非処置糖尿病群の血糖値 (平均値)}} \times 100 \quad (\text{数1})$$

【0199】(2) アルドースリダクターゼ阻害活性 (ARI活性)

5週齢のWistar系雄性ラットをエーテル麻酔下に致死し、直ちに水晶体を摘出した。水晶体からハイマン (Hayman) らの方法 [ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J.Biol.Chem.)、240, 877-882, 1965年] に準じアルドースリダクターゼを調整した。アルドースリダクターゼ活性の測定はデュフラン (Dufrane) らの方法 [バイオケミカル メディシン (Biochemical ed.)、32, 99-105、1984年] により行った。即ち 10 mM硫酸リチウム、0.03 mM NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ホスフェート) 及び基質として 0.1 mM DL-グリセロアルデヒドを含むように調整した 135 mM ナトリウム-カリウム-リン酸緩衝液 (pH 7.0) 400 μl に上記アルドースリダクターゼ 50 μl および各種濃度の本発明のビリドピリミジン誘導体 (エタノールに溶解) 50 μl を加え、30°C にて 30 分間反応させた。

【0200】次に、0.5 N 塩酸 0.15 ml を加えて反応を停止させ、10 mM イミダゾールを含む 6 N 水酸化ナトリウム 0.5 ml を添加することにより、前記反応によって生じた NADP (ニコチンアミド アデニンジヌクレオチド ホスフェート) を蛍光物質に変換して、60 分後にその蛍光強度を測定した。蛍光強度は、室温で MTP-100F コロナマイクロプレートリーダー (コロナ電気株式会社) をもちいて励起波長 360 nm、蛍光波長 460 nm の条件で測定した。また、検体を加える代わりにエタノールを加える以外は上記と同様に反応させて測定した蛍光強度をコントロール値とした。検体のアルドースリダクターゼ阻害活性は、蛍光強度の減少よりアルドースリダクターゼ活性を 50% 阻害するのに必要な濃度

\* 度 (50% 阻害濃度; IC<sub>50</sub>) として求めた。結果を表1 に示す。

【0201】

【表1】

表1 血糖降下率及びARI活性

被験薬物	血糖降下率 (%)	ARI活性 IC <sub>50</sub> (M)
XXXIV	54	8.1 × 10 <sup>-6</sup>
XXXV	38	4.4 × 10 <sup>-6</sup>
XXXVII	32	1.7 × 10 <sup>-6</sup>
XXXI	33	6.6 × 10 <sup>-6</sup>
XXXIII	28	4.0 × 10 <sup>-6</sup>
XXXIV	22	2.1 × 10 <sup>-6</sup>
XXXVI	17	2.3 × 10 <sup>-7</sup>
XXXVII	12	4.1 × 10 <sup>-6</sup>
XXXVIII	26	4.8 × 10 <sup>-6</sup>
XXXXX	20	1.8 × 10 <sup>-7</sup>

【0202】(急性毒性) ICR系雄性マウス (5週) を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のビリドピリミジン誘導体の LD<sub>50</sub> 値はいずれも 300 mg/kg 以上であり、高い安全性が確認された。

【0203】

【発明の効果】本発明の一般式 (I) で表される新規なビリドピリミジン誘導体は、血糖降下作用及び AR 阻害作用を併せ持ち、それを含有する医薬組成物は、例えは白内障、神経症、網膜症、腎障害等の糖尿病における各種合併症の予防及び治療的処置のための薬剤として有効である。